

UNIVERSITÉ PARIS-V - RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-OUEST

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

52

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

Thierry, François, Olivier DARSE

Né le 21 Juin 1944 à Villefranche-de-Rouergue

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE ÉTIOLOGIQUE
DU PURPURA RHUMATOÏDE.
ROLE POSSIBLE
DU STREPTOCOQUE HÉMOLYTIQUE.

*A propos de deux observations familiales,
l'une de rhumatisme articulaire aigu,
l'autre de maladie de Schonlein Henoch*

Président : Monsieur G. BLANCHER (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI'

1971

UNIVERSITÉ PARIS-V · RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-OUEST

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Thierry, François, Olivier DARSE

Né le 21 Juin 1944 à Villefranche-de-Rouergue

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE ETIOLOGIQUE
DU PURPURA RHUMATOÏDE.
ROLE POSSIBLE
DU STREPTOCOQUE HEMOLYTIQUE.

*A propos de deux observations familiales,
l'une de rhumatisme articulaire aigu,
l'autre de maladie de Schonlein Henoch*

Président : Monsieur G. BLANCHER (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1971



A ma femme



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A notre Maître

Monsieur le Professeur G. BLANCHER

Professeur à la Faculté de Médecine

Médecin des Hôpitaux

Qui m'a fait l'honneur de
présider cette thèse

Qu'il trouve ici l'hommage
de ma profonde reconnais-
sance

A nos Maîtres de la Faculté
et des Hôpitaux

Monsieur le Professeur R. JUDET

Monsieur le Docteur J.P. LAMARE

Monsieur le Docteur R. CLAISSE

Monsieur le Docteur Y. BARRE

Monsieur le Professeur G. BLANCHER

Monsieur le Professeur D. LEWIN

Monsieur le Docteur J. VESLOT

CONTRIBUTION A L'ETUDE ETIOLOGIQUE DU
PURPURA RHUMATOIDE. ROLE POSSIBLE
DU STREPTOCOQUE HEMOLYTIQUE

A propos de deux observations familiales,
l'une de rhumatisme articulaire aigu,
l'autre de maladie de Schonlein Henoch

INTRODUCTION

:-

Le purpura rhumatoïde est connu et décrit depuis maintenant un siècle et demi (SCHONLEIN 1839) ; et pourtant, bien des incertitudes demeurent quant à son étiopathogénie. L'accumulation des observations permet de penser que des facteurs divers, toxiques, allergiques, microbiens, peuvent aboutir à la réalisation de ce syndrome, aux noms multiples reflétant bien des différentes positions adoptées selon les auteurs :

Purpura Rhumatoïde de MATHIEU, mais aussi maladie de Schonlein ou de Schonlein Henoch, péliose rhumatismale de Schonlein, purpura allergique de Wintrobe, purpura anaphylactique de Franck, purpura athrombopénique de Schult, purpura exanthématique de Besnier, purpura inflammatoire bénin de P. Chevallier, autant de termes pour désigner

"une affection de l'enfance et de l'adolescence, "caractérisée par des manifestations articulaires (arthralgies surtout), des phénomènes "gastro-intestinaux peu intenses, et par des "éruptions cutanées à type de pétéchies, ecchymoses, parfois papules ortiées. Elle évolue par poussées, souvent déclenchées par l'orthostatisme. Elle se complique parfois d'hématurie et d'albuminurie, ou d'accidents abdominaux "aigus : c'est alors le purpura abdominal de "Henoch, de pronostic sensiblement plus sombre. "L'affection paraît liée à un trouble fluxion-

"naire et paroxystique de la perméabilité capillaire, les tests de l'hémostase étant tous normaux".

Ainsi, qu'il s'agisse de l'expression clinique ou du mécanisme pathogénique en cause, le purpura rhumatoïde paraît difficilement mériter une conception nosologique autonome. Lorsque de surcroît on envisage les facteurs étiologiques responsables, en particulier à la lumière des possibilités récentes d'exploration et d'examen biochimique, on retrouve cette diversité dans les conceptions émises.

Il ressort cependant de la littérature consacrée à la question, et d'un certain nombre d'observations publiées, qu'un élément bactérien semble assez souvent en cause, et plus précisément une infection streptococcique, supposée ou vérifiée par la clinique, par les examens de laboratoire. Un streptocoque hémolytique A, celui-là même considéré comme responsable de la maladie de Bouillaud, a pu être mis en évidence.

Et précisément, nous avons eu l'occasion de recueillir une observation familiale susceptible d'apporter à cette conception streptococcique de certains purpuras rhumatoïdes un argument non négligeable. Il s'agit en effet d'un R.A.A. chez un enfant, d'un purpura rhumatoïde chez son frère, le même streptocoque hémolytique A paraissant avoir déterminé les deux tableaux cliniques chronologiquement liés. Cette observation familiale nous a paru suffisamment intéressante, dans ce qu'elle peut renforcer l'étiologie streptococcique de certains purpuras rhumatoïdes, pour constituer le centre même de notre thèse.

Certes l'hypothèse selon laquelle le syndro-

me de Schonlein Henoch pouvait être d'origine streptococcique n'est pas nouvelle. Dès 1938, en effet, M. CELLINA apportait une observation de purpura rhumatoïde apparu au cours d'une angine streptococcique. Dix ans plus tard, en 1948 par conséquent, D. GAIRDNER consacrait une étude à douze cas de purpura de Schonlein-Henoch et attirait l'attention sur les rapports étroits contractés par cette affection avec la néphrite aiguë, et avec le rhumatisme articulaire aigu, deux maladies pour lesquelles on admet à l'origine une infection A-beta-hémolytique streptococcique pré-existante. C'est ainsi que l'un des malades de GAIRDNER a présenté par la suite une cardite rhumatismale, une atteinte mitrale et aortique. Dans un autre cas, la vérification anatomique a permis de constater l'existence d'une néphropathie superposable, sur le plan des altérations rénales à une glomérulonéphrite subaiguë. Ainsi, les cas de cet auteur étaient encore plus démonstratifs que les nôtres puisque R.A.A. et purpura rhumatoïde, dont lui comme nous voulaient démontrer la parenté, ont été observés chez un même malade. Il est cependant prouvé selon OSLER en 1914, que la cardite rhumatismale est rarement observée dans le purpura rhumatoïde. Mais si les manifestations cardiaques de ce dernier ne doivent pas être confondues avec une détermination rhumatismale, l'atteinte rénale, elle, paraît dans le purpura de Schonlein Henoch très proche, sur le plan clinique comme sur le plan histologique, de la glomérulonéphrite. Enfin sur six cas étudiés bactériologiquement GAIRDNER isolait chez cinq d'entre eux un streptocoque hémolytique. ACKROYD en 1953 décrivait un purpura allergique, et y incluait les formes dues à des causes alimentaires ou médicamenteuses, et aussi à des formes d'origine infectieuse, et plus précisément streptococcique. Ainsi par le biais d'un mécanisme allergique, cet auteur revenait à l'étiologie streptococcique.

STRETSON en 1954 étudiant la sérologie et l'immunologie du R.A.A. montrait que l'infection streptococcique pouvait dans le R.A.A. être saisie par la présence des anticorps.

WEDGWOOD et KLAUS, en 1955, ont publié un travail basé sur 36 observations d'enfants atteints de "purpura anaphylactoïde de Schonlein Henoch". S'ils s'intéressent plus particulièrement à l'atteinte rénale, ils n'en recherchent pas moins, eux aussi une cause microbienne, et plus particulièrement streptococcique : 13 fois une infection des voies respiratoires hautes avait précédé l'apparition du syndrome ; sur neuf enfants chez qui la culture d'un prélèvement pharyngé a pu être pratiquée, cinq étaient positifs pour un streptocoque hémolytique beta, par conséquent en accord avec les deux auteurs précédemment cités, GAIRDNER, ACKROYD.

Pour établir une analogie entre purpura rhumatoïde et R.A.A. nous avons dû également rechercher les modalités de l'étiologie streptococcique dans ce dernier : STOLLERMAN en 1956 démontre un rapport entre la réponse immunologique au streptocoque A et l'évolution aiguë, chronique ou récidivante de la maladie de Bouillaud. LEWIS en 1955 avait également insisté sur l'analogie entre R.A.A., glomérulonéphrite et syndrome de Schonlein Henoch, en ce qui concerne la répartition des sexes, le rythme saisonnier, la précession d'épisodes infectieux respiratoire, la phase de latence, le streptocoque hémolytique isolé : mais celui-ci n'a pas bénéficié de groupage dans la plupart des cas, où l'apparition et l'identification d'anticorps n'ont pas été faites. Une étude de BYWATERS, ISDALE et KEMPTON publiée en 1957 a essayé de répondre à ces questions et de combler ces lacunes, en se fondant sur 28 cas de purpura de Schonlein Henoch.

La même année 1957 J. BERNARD, G. MATHE, L. ISRAEL et J. CHASSIGNEUX ont mis au point les aspects cliniques et biologiques du syndrome. C'est à propos des épidémies de maladie de Bouillaud à Miami que SASLOW et STREITFELD en 1959 ont établi les relations entre les manifestations cliniques et la présence de germes pathogènes appartenant au groupe A streptocoque beta-hémolytique. JOHNSON en 1960 montre qu'une période de latence prolongée sépare souvent l'infection streptococcique et les manifestations du R.A.A., chez les adolescents comme chez les adultes. STOLLERMAN en 1960 puis en 1961 précise et décrit les facteurs prédisposant au R.A.A. ou favorisant ses accès.

CORNFELD et HUBBARD en 1961 font connaître les résultats d'une recherche sur quatre années de la présence de beta-hémolytique streptocoques chez 64 écoliers. FEINSTEN en 1964 a publié les résultats d'une vaste enquête épidémiologique chez des enfants et des adolescents sur les infections streptococciques, leur prophylaxie et leurs séquelles cliniques.

Revenant à la maladie de Schonlein Henoch, nous indiquerons que GIORDANO et CORDONE ont rapporté un cas de purpura exanthématique rhumatoïde post-vaccinal, ce qui peut illustrer aussi bien une origine microbienne qu'une étiologie allergique.

HALPERN et GOLDTSEIN en 1967, publient des données nouvelles concernant le rhumatisme articulaire aigu, dans le domaine d'une pathogénie immunologique qui pourra également s'appliquer au purpura rhumatoïde.

Tout récemment enfin, en 1970, FILLASTRE et ses collaborateurs ont insisté sur l'atteinte rénale au cours du purpura rhumatoïde, en se fondant sur vingt biopsies du rein examinées en

immuno-fluorescence ; ici encore, ils ont retrouvé des images glomérulaires pathologiques, susceptibles d'être comparées à celles trouvées dans certains rhumatismes articulaires aigus.

Il semble donc exister des éléments communs et à la maladie de Bouillaud, et au syndrome de Schönlein-Henoch, encore que ces éléments puissent être de nature différente, histopathologique, immunologique, bactériologique, mais de signification assez univoque.

Pour notre part, afin de contribuer à l'étude de cet intéressant problème que pose l'étiologie streptococcique de certains purpuras et ainsi leur possible parenté avec la maladie de Bouillaud, nous avons établi le plan de travail que voici :

- tout d'abord nous exposerons nos deux observations concernant deux membres d'une fratrie, atteints l'un d'un R.A.A. et l'autre d'un purpura rhumatoïde ; il y a donc probabilité de contamination streptococcique, soit d'un enfant à l'autre, soit, pour les deux petits malades, à une source commune ;

- ensuite, nous rappellerons les conceptions étiopathogéniques actuelles concernant le rhumatisme articulaire aigu, les rapports avec une infection streptococcique de l'épisode initial, puis des rechutes ;

- nous décrirons ensuite les caractères anatomocliniques du purpura rhumatoïde, dont nous verrons ensuite les étiologies possibles ;

- c'est en partant de ces divers éléments, et aussi des faits que nous avons observés par nous-même, que nous discuterons les arguments susceptibles d'être retenus en faveur d'une pa-

La même année 1957 J. BERNARD, G. MATHE, L. ISRAEL et J. CHASSIGNEUX ont mis au point les aspects cliniques et biologiques du syndrome. C'est à propos des épidémies de maladie de Bouillaud à Miami que SASLOW et STREITFELD en 1959 ont établi les relations entre les manifestations cliniques et la présence de germes pathogènes appartenant au groupe A streptocoque beta-hémolytique. JOHNSON en 1960 montre qu'une période de latence prolongée sépare souvent l'infection streptococcique et les manifestations du R.A.A., chez les adolescents comme chez les adultes. STOLLERMAN en 1960 puis en 1961 précise et décrit les facteurs prédisposant au R.A.A. ou favorisant ses accès.

CORNFELD et HUBBARD en 1961 font connaître les résultats d'une recherche sur quatre années de la présence de beta-hémolytique streptocoques chez 64 écoliers. FEINSTEN en 1964 a publié les résultats d'une vaste enquête épidémiologique chez des enfants et des adolescents sur les infections streptococciques, leur prophylaxie et leurs séquelles cliniques.

Revenant à la maladie de Schonlein Henoch, nous indiquerons que GIORDANO et CORDONE ont rapporté un cas de purpura exanthématique rhumatoïde post-vaccinal, ce qui peut illustrer aussi bien une origine microbienne qu'une étiologie allergique.

HALPERN et GOLDTSEIN en 1967, publient des données nouvelles concernant le rhumatisme articulaire aigu, dans le domaine d'une pathogénie immunologique qui pourra également s'appliquer au purpura rhumatoïde.

Tout récemment enfin, en 1970, FILLASTRE et ses collaborateurs ont insisté sur l'atteinte rénale au cours du purpura rhumatoïde, en se fondant sur vingt biopsies du rein examinées en

immuno-fluorescence ; ici encore, ils ont retrouvé des images glomérulaires pathologiques, susceptibles d'être comparées à celles trouvées dans certains rhumatismes articulaires aigus.

Il semble donc exister des éléments communs et à la maladie de Bouillaud, et au syndrome de Schönlein-Henoch, encore que ces éléments puissent être de nature différente, histopathologique, immunologique, bactériologique, mais de signification assez univoque.

Pour notre part, afin de contribuer à l'étude de cet intéressant problème que pose l'étiologie streptococcique de certains purpuras et ainsi leur possible parenté avec la maladie de Bouillaud, nous avons établi le plan de travail que voici :

- tout d'abord nous exposerons nos deux observations concernant deux membres d'une fratrie, atteints l'un d'un R.A.A. et l'autre d'un purpura rhumatoïde ; il y a donc probabilité de contamination streptococcique, soit d'un enfant à l'autre, soit, pour les deux petits malades, à une source commune ;
- ensuite, nous rappellerons les conceptions étiopathogéniques actuelles concernant le rhumatisme articulaire aigu, les rapports avec une infection streptococcique de l'épisode initial, puis des rechutes ;
- nous décrirons ensuite les caractères anatomocliniques du purpura rhumatoïde, dont nous verrons ensuite les étiologies possibles ;
- c'est en partant de ces divers éléments, et aussi des faits que nous avons observés par nous-même, que nous discuterons les arguments susceptibles d'être retenus en faveur d'une pa-

renté bactérienne entre le rhumatisme articulaire aigu d'une part, le purpura rhumatoïde d'autre part. Ces faits nous paraissent pouvoir être interprétés dans le sens de l'origine microbienne, et plus précisément streptococcique de certains purpuras.

OBSERVATIONS

-:-

PREMIERE OBSERVATION -

Le petit Luis G ... né le 26 avril 1959, est hospitalisé dans le service du 18 au 24 décembre 1968 pour un bilan motivé par une crise convulsive. Mais cet enfant a présenté à l'âge de 5 ans et demi une poussée de rhumatisme articulaire aigu dont une rechute surviendra cinq ans plus tard.

Antécédents familiaux : les parents sont bien portants. Luis est le deuxième enfant d'une fratrie de sept ; nous aurons à nous occuper d'un frère de six ans hospitalisé dans le service en janvier 1970 pour otite purulente ; c'est alors qu'il fera un purpura rhumatoïde.

Antécédents personnels de Luis : il est né normalement après une grossesse sans histoire ; le développement psycho-moteur n'est pas précisé dans le dossier ; mais il existe de grosses difficultés scolaires. Le C.E 2 est obtenu à l'âge de 9 ans $\frac{1}{2}$.

Anamnétiques : à l'âge de six semaines, s'est produit un épisode diarrhéique avec déshydratation. Maladies de l'enfance, varicelle, coqueluche, rougeole. A cinq ans et demi, en décembre 1964, R.A.A. nécessitant une hospitalisation à Saint-Germain du 15 décembre 1964 au 17

février 1965, suivie d'une convalescence au Centre de Cardio-rhumatologie de Nanterre du 17 février au 8 juin 1965. A l'entrée on avait trouvé un petit souffle systolique de 1 à 2/10e aux deuxième et troisième espaces gauches non retrouvé à l'examen de sortie. On peut conclure à l'absence de séquelles cardiaques de ce R.A.A. La prophylaxie est assurée par 1 200 000 unités d'extencilline toutes les trois semaines, jusqu'en juillet 1969. Une amygdalectomie a été pratiquée lors du séjour à Nanterre.

Les vaccinations ont été antivariolique, DT polio en 1964. Les rappels ne sont pas notés. BCG en mars 1968 ; notons que la cuti et le patch sont négatifs en décembre 1968 et en janvier 1970.

Une première hospitalisation dans le service se situe entre le 18 et le 24 décembre 1968 pour une perte de connaissance précédée d'une douleur de l'avant-bras, d'une douleur épigastrique et d'une flexion des deux pouces. Il n'y a eu ni perte d'urines ni mordure de la langue. La perte de connaissance aurait duré une à deux minutes, avec flexion des deux mains, amnésie post-critique, mais l'enfant se souvient du début de la crise. Au cours de cette hospitalisation, un examen est fait : cet enfant de 9 ans ½ pèse 40 kg et mesure 1,49 m. L'examen clinique, en particulier cardiaque et neurologique, est en tous points normal. Bilan de la crise convulsive : le fond d'oeil est normal, la calcémie est à 100mg; la glycémie à 0,78, l'électro-encéphalogramme n'est pas perturbé.

Bilan du R.A.A. - Les globules blancs sont à 8 100 dont 42 p.cent de polynéutrocytaires. Anti-streptolysines O: 333 Unités par ml de sérum, donc taux (franchement) pathologique

(normale 200 au plus).

Vitesse de sédimentation : 6 à la première heure.

La radiographie du thorax est normale. L'électrocardiogramme n'est pas altéré.

L'enfant sort du service sans traitement.

Le médecin consulté en novembre 1969 indique : pas de nouvelles pertes de connaissance, mais quelques malaises lipothymiques pendant l'été. L'examen clinique est négatif à part un signe de Chvostek. A 10 ans et demi, l'enfant est en CMI avec des difficultés scolaires.

Deuxième hospitalisation dans le service, du 8 au 26 janvier 1970 : l'enfant est amené par ses parents parce que depuis trois jours il se plaint d'une douleur abdominale localisée à la partie basse de la fosse iliaque droite, sans troubles digestifs. Il se plaint également de douleurs articulaires dans les deux membres inférieurs : genou droit, genou gauche et surtout hanche droite).

Examen d'entrée : l'enfant, âgée de 10 ans $\frac{1}{2}$, pèse 43 kg, 500 pour une taille de 1,55 m. La température est à 38°9. Il existe une boiterie à la marche.

Articulations : la mobilité de la hanche droite est limitée et douloureuse, surtout dans l'abduction ; la mobilité de la hanche gauche est un peu douloureuse. Les autres articulations sont normales.

Abdomen : la fosse iliaque droite est sensible à la palpation, moins dépressible que la fosse iliaque gauche, sans défense vraie, le maximum douloureux étant bas situé, juste au-dessus de l'arcade crurale. Au toucher rectal on réveille une douleur à droite. La gorge est rouge, avec quelques adénopathies latéro-cervi-

cales bilatérales.

Le reste de l'examen, en particulier l'auscultation cardiaque, est normal.

Du point de vue diagnostic, on est amené à discuter une rechute de la maladie de Bouillaud, plausible devant cette hanche droite douloureuse, et d'autres atteintes articulaires vraisemblables.

La numération formule sanguine donne :

3 270 000 globules rouges

12 600 globules blancs

dont 75 p.cent de polynéutro

La vitesse de sédimentation est à :

56 à la première heure, puis

86 le 9 janvier.

Le taux de fibrine est à 12 g.

Les antistreptolysines sont à 333 Unités.

L'électrocardiogramme fait à l'entrée est normal, avec un PR à 12/100°.

Après 24 heures de mise en observation, le diagnostic retenu est celui de maladie de Bouillaud. A partir du 9 janvier 1970 l'enfant est traité par le Cortancyl (2 mg/kg), la pénicilline 2 000 000 par voie intra-musculaire.

L'évolution va dès lors être la suivante : l'apyrexie est obtenue en 24 heures de corticothérapie. Après 48 heures de traitement, apparaît une bradycardie à 60, puis 52 avec sur le tracé électrique une dissociation auriculo-ventriculaire et un rythme alternance de rythme nodal moyen et inférieur. La bradycardie va persister entre 55 et 60 jusqu'à la sortie de l'enfant. Il sera nécessaire une seule fois d'avoir recours à l'Isuprel par voie buccale, le rythme cardiaque étant tombé au-dessous de 50/minute.

L'auscultation cardiaque est demeurée normale hormis un petit souffle systolique discret perçu à la pointe de façon intermittente. Les cli-chés du coeur ont toujours été normaux.

Du point de vue biologique :

la vitesse de sédimentation s'est normalisée en 15 jours :
le 16 janvier 1970 : 18 mm à la première heure
le 23 janvier 1970 : 2 mm à la première heure.
Mais il persiste une hyperleucocytose avec polynucléose de 16 000 globules blancs avec 77 p.cent de neutrophiles. Le taux des anti-streptolysines O a continué à s'élever pour atteindre, le 23 janvier 1970, 1 250 Unités. L'enfant part le 27 janvier 1970 pour le Centre de Cardio-rhumatologie de Nanterre où le traitement doit être poursuivi.

Conclusion : rechute d'une maladie de Bouillaud six mois après l'arrêt d'une prophylaxie qui a duré cinq ans. Des troubles du rythme apparus après quelques jours de corticothérapie sans autre signe d'atteinte cardiaque ont cependant incité à envisager la poursuite de ce traitement pendant au moins trois mois.

o

DEUXIEME OBSERVATION --

Manuel G ... né le 15 mars 1965, frère de Luis (six ans de différence) est le cinquième enfant d'une fratrie de sept. Le grand frère Luis est hospitalisé pour maladie de Bouillaud, une soeur est suivie en consultation pour foyer pulmonaire.

Antécédents personnels : il n'y a rien à si-

gnaler sur le plan obstétrical. Le développement psychomoteur est normal.

Antécédents pathologiques : on trouve de fréquentes rhinopharyngites, otites, épistaxis; une varicelle, une coqueluche, une rougeole, et surtout une scarlatine.

Les vaccinations sont en règle : antivariolique, antitétanique, antidiphtérique, antipoliomyélitique. Il n'y a pas eu de BCG. L'enfant est hospitalisé dans le service du 20 janvier au 28 février 1970 pour une otorrhée purulente droite, survenue au décours d'un épisode grippal et durant depuis quinze jours.

Examen à l'entrée : ce petit garçon de cinq ans pèse 17 kg, mesure 1,07 m. L'examen clinique, en particulier cardio-vasculaire, est normal. On note seulement deux placards érythémato-squameux, l'un rétro-auriculaire droit, l'autre inguinal droit, apparus selon la mère depuis dix jours. Le dermatologue consulté évoque soit une trichophytie, soit un eczématide avec parakératose infectieuse.

Les examens complémentaires pratiqués montrent une numération formule sanguine normale :
4 200 globules blancs dont 39 p.cent de polynucléaires. La vitesse de sédimentation est à 15 à la première heure.

L'analyse du pus de l'oreille met en évidence un staphylocoque pathogène. Le taux d'antistreptolysines O demandé en raison de la maladie de Bouillaud du frère, est à 833 Unités.

On institue le traitement suivant :
pénicilline 1 000 000 U.
colimycine 1 000 000 par voie intramusculaire pendant neuf jours,

puis pyostacine pendant onze jours.

L'évolution est satisfaisante, l'otite droite s'assèche rapidement, avec cicatrisation du tympan.

La sortie de l'enfant est décidée, mais le 7 février 1970, lors de l'examen de sortie, on découvre l'existence d'un souffle systolique entendu dans l'aire précordiale.

Le 8 février 1970 apparaît une arthrite du genou droit ;

Le 9 février 1970, un oedème douloureux de la main droite, une éruption purpurique aux deux plis du coude et aux deux creux poplités.

Le 10 février 1970 on observe un oedème des deux mains,

Le 12 février, un oedème de la face, et ce même jour, des douleurs abdominales ;

enfin le 14 février, apparaît une éruption purpurique des deux pieds.

Au cours de la période du 7 au 14 février, le souffle systolique persiste, inchangé ; il n'y a pas de fièvre.

Les radios thoraciques, les électrocardiogrammes, sont normaux.

Sur le plan biologique, on constate que les numérations formules sanguines donnent un taux de globules blancs entre 6 100 et 9 100 avec une polynucléose neutrophile évoluant entre 39 et 54 p.cent. Les chiffres des plaquettes oscillent entre 140 000 et 240 000, la fibrine se situe entre 1,7 et 2,2 g/litre. L'électrophorèse des protides est normale. Le compte d'Addis indique 150 hématies/minutes.

Le taux des antistreptolysines O évolue de la façon suivante :

le 9 février	833 unités
le 16 "	500 unités
le 22 "	333 unités

et on note la présence de sang dans les selles.

Ce tableau clinique et biologique est tout à fait en faveur du diagnostic de purpura rhumatoïde. Le souffle systolique est probablement sans rapport avec le purpura, et, compte tenu de sa faible intensité, il est vraisemblable qu'il a été méconnu lors du premier examen.

L'origine streptococcique apparaît donc peu douteuse.

Deux faits sont à souligner :

- la notion de streptococcie familiale
- l'installation du purpura rhumatoïde, cela en dépit d'une pénicillinothérapie reçue par l'enfant, ce qui serait très en faveur d'une origine immunologique.

Le traitement entrepris à partir du 7 février est le suivant :
oracilline : un million
repos complet.

... L'enfant quitte le service le 28 février. L'examen de sortie est normal, mis à part le souffle systolique inchangé. On n'a pas noté de rechute du purpura après le lever. On prévoit une amygdalectomie en juin et la surveillance rénale en consultation.

- III -

ETIOPATHOGENIE DE R.A.A.

-:-

Très vite après son identification, la maladie de Bouillaud, dite également fièvre rhumatismale, et surtout rhumatisme articulaire aigu, et encore polyarthrite aiguë fébrile, a été mise en rapport avec une infection inaugurale, le plus souvent une angine ; après une période de latence assez brève, surviennent une polyarthrite douloureuse et mobile, des sueurs profuses, des manifestations viscérales, cardiaques surtout qui en font toute la possible gravité ; l'évolution est marquée par des rechutes. Le streptocoque A hémolytique a d'emblée paru y jouer un rôle important.

C'est en effet d'abord la clinique, puis la bactériologie puis enfin, plus récemment, les recherches immunologiques, qui ont mis l'accent sur cette étiologie streptococcique, qui justifia dès qu'elle fut disponible la pénicilline, curative et préventive.

Clinique

Ce qui fut d'abord une impression, l'anormale fréquence d'angines inaugurales, fut bientôt vérifié par des statistiques entreprises sur une grande échelle en particulier aux Etats Unis où le R.A.A. est extrêmement répandu et considéré comme un véritable péril médico-social. STOLLERMAN en 1961 se fondant sur des rapports antérieurs, est parti de l'idée que la

fréquence des crises de R.A.A. tant primaires que récidivantes, était conditionnée par la virulence et l'épidémicité des souches infectantes du groupe Streptocoques A et en rapport avec l'amplitude de la réponse immunologique vis-à-vis du Streptocoque.

Mais on n'a pas entièrement élucidé les facteurs déterminant l'apparition du R.A.A. à la suite d'une infection streptococcique. Dans une Clinique Pédiatrique de Chicago, sur 608 enfants atteints de pharyngite streptococcique bénigne non traitée, deux seulement, soit 0,3 p.cent ont présenté ultérieurement un R.A.A. Pourtant le problème a des aspects non seulement dogmatiques, mais aussi, et surtout, pratiques. Car pour réaliser une prophylaxie de la maladie de Bouillaud, il faudrait préciser les indications de l'antibiothérapie pour éviter la crise rhumatismale initiale et la durée à donner à la chimioprophylaxie continue chez les sujets déjà atteints de R.A.A. C'est avec des objectifs thérapeutiques que l'on a entrepris des recherches plus théoriques qui vont nous être ici des plus précieuses, puisqu'elles concernent les relations entre l'épidémiologie des pharyngites streptococciques, et la fréquence du R.A.A. sous la forme de sa première attaque. Il est évidemment difficile de distinguer entre une infection streptococcique et une infection virale en n'utilisant que des critères cliniques ; de faire la différence entre un sujet présentant une infection streptococcique, et un porteur de streptocoque du groupe A ; enfin d'apprécier les divers degrés de gravité de la maladie streptococcique mesurés non plus seulement sur des critères cliniques, mais aussi sur la virulence des souches isolées et sur l'ampleur de la réponse immunologique qu'ils provoquent chez les sujets infectés.

Les études réalisées par le Service du Streptococcal disease Laboratory et Warren Air Force Base Wyoming ont montré que dans une population militaire, 3 p.cent environ des pharyngites streptococciques non traitées étaient suivies d'une crise initiale de R.A.A. taux remarquablement constant au cours d'observations prolongées pendant plusieurs années, et indépendant de l'âge, de la région, et du titre initial d'antistreptolysine O au moment où l'infection a eu lieu.

Des recherches effectuées par STETSON en 1954 ont établi la réalité d'un rapport entre l'amplitude de la réponse de l'antistreptolysine O à la suite de la pharyngite, et la fréquence de la crise rhumatismale ultérieure :

- sur 856 sujets, avec un titre de O à 120, on compte 7 crises rhumatismales ultérieures soit une incidence de 0,8 p.cent ;
- sur 553 sujets, présentant un titre de 121 à 250 unités/ml d'antistreptolysine O, on compte 19 cas de R.A.A. ultérieur, soit une incidence de 3,6 p.cent ;
- sur 545 sujets présentant un taux d'antistreptolysine O supérieur à 250 Unités/ml, 30 ont présenté une crise de R.A.A. soit une fréquence de 5,5 p.cent.

Dans d'autres études épidémiologiques, la fréquence d'un R.A.A. ultérieur a atteint et dépassé 10 p.cent lorsque le taux des antistreptolysines O était supérieur à 250 unités/ml lors de la pharyngite inaugurale. Il semble cependant qu'il n'existe pas de rapport entre le taux initial des antistreptolysines O au moment où éclate l'infection streptococcique, et les crises rhumatismales ultérieures ; il s'agit plutôt d'une élévation du taux des antistreptolysines O entre le sérum prélevé à la phase aiguë et le sérum prélevé à la phase de convalescence de la pharyngite streptococcique :

élévation qui elle semble bien en rapport avec la crise rhumatismale ultérieure. Tout se passe donc comme si c'était la gravité de l'épisode streptococcique initial qui intervenait surtout dans la production du R.A.A. plus que ne le feraient des infections streptococciques fréquentes, rapprochées mais bénignes.

Certaines enquêtes épidémiologiques en milieu scolaire tendent à prouver que le R.A.A. se produit moins fréquemment en cas d'infection streptococcique endémique et sporadique. SASLAW et STREITFELD ont constaté la présence du groupe A de streptocoques au niveau de l'oropharynx de 44,7 p.cent des 304 écoliers entre 6 et 9 ans par eux étudiés. Et cependant dans cette collectivité, le R.A.A. est très peu fréquent. Des résultats opposés ont été obtenus par RANTZ qui ne trouve que dans 4,4 p.cent des sujets examinés un titre supérieur à 200 unités/ml d'antistreptolysine O, le taux moyen trouvé étant inférieur à 50. On peut donc dire que dans un certain pourcentage, variable et parfois faible, des cas dans lesquels un taux d'antistreptolysine O nettement augmenté est trouvé, l'incidence d'un R.A.A. de première apparition est notable, mais variable.

On s'est également demandé si l'épisode infectieux streptococcique était à l'origine d'une rechute de R.A.A. Bien des faits d'observation montrent qu'il n'est pas rare qu'un sujet antérieurement atteint de R.A.A. fasse une rechute à l'occasion d'une surinfection streptococcique ; avant l'avènement de l'antibiothérapie curative et préventive, KUTTNER constatait que 50 p.cent des rhumatisants présentaient une rechute au cours d'épidémies streptococciques ; STOLLERMAN avait même formulé l'opinion qu'il ne pouvait y avoir de rechutes de R.A.A. sans infection streptococcique, comme le prouvait

l'élévation dans tous les cas du taux des anticorps streptococciques. Cette élévation se produisant sans traduction clinique nette, sans consultation du médecin. En d'autres termes, les deux tiers des infections streptococciques avec élévation du taux des anticorps peuvent se produire en tant qu'infection infra-clinique.

On est alors arrivé à se demander quelles étaient les relations entre une seconde poussée de R.A.A. et l'amplitude de la réponse immuno-logique vis-à-vis du streptocoque. TARANTA a montré que sur 267 infections streptococciques survenant chez des rhumatisants malgré la prophylaxie continue on a enregistré 44 p.cent de rechutes rhumatismales ce qui donne un taux de fréquence de 16,5 p.cent par épisode infectieux. Mais surtout seules les infections streptococciques donnant des réponses nettes des anticorps ont été suivies d'une rechute de R.A.A. La présence de streptocoque au niveau de prélèvements pharyngés chez des sujets asymptomatiques sans élévation des anticorps n'a pas entraîné de R.A.A. Mieux, une pharyngite clinique avec culture positive pour le groupe A de streptocoques, mais sans élévation des anticorps, a été bénigne, sans R.A.A. ultérieur. Ainsi la fréquence d'une rechute rhumatismale à la faveur d'un épisode infectieux par streptocoque paraît surtout conditionnée par l'élévation des anticorps. Le facteur principal est donc la virulence de la souche en cause, donc l'intensité du stimulus antigénique provoqué chez l'hôte rhumatisant par la souche infectante. Telles étaient les conclusions d'une série de recherches américaines en 1961 : l'infection streptococcique ne saurait être dissociée de la maladie de Bouillaud, dans ses premières manifestations comme dans ses rechutes.

Six années plus tard, en 1967, B. HALPERN, I. GOLDSTEIN et L. ROBERT montraient que des

données nouvelles avaient été obtenues sur la pathogénie immunologique du R.A.A. De ces très savants travaux, nous n'indiquerons que les conclusions dans la mesure où elles s'appliquent à un travail à visée surtout pratique tel que le nôtre. Deux groupes d'antigènes de surface du streptocoque hémolytique A ont été distingués, ayant chacun leur spécificité sérologique, et leur localisation anatomique propre, sans réactivité croisée. Mais les anticorps expérimentalement induits sont-ils dotés d'une fonction pathogénique, ou sont-ils "innocents"? Chez les animaux immunisés on n'a trouvé que des lésions peu caractéristiques, ce qui incite à supposer qu'il s'agirait d'anticorps banaux. Mais HALPERN avec MOZZICONACCI a procédé à l'examen sérologique de plusieurs dizaines d'enfants convalescents d'un R.A.A. Le sérum de certains d'entre eux possédait un anticorps réagissant avec les mêmes glycoprotéines valvulaires humaines ; cet auto-anticorps peut être absent, peut-être surtout chez les sujets ayant reçu une corticothérapie intensive. Dans l'état actuel des recherches qui se poursuivent il semble possible, dans l'interprétation de la pathogénie de la maladie de Bouillaud, d'avoir à tenir compte des faits expérimentaux montrant l'existence d'une parenté immunologique entre des constituants pariétaux du streptocoque hémolytique A et certaines structures glycoprotéiques localisées dans les valvules cardiaques, les tissus articulaires et autres organes. Les réactions immunologiques croisées n'ont été observées qu'avec le streptocoque hémolytique du groupe A, à l'exclusion des autres types du streptocoque. Tout se passe enfin comme si parmi les streptocoques hémolytiques certains étaient particulièrement néphritogènes, d'autres pathogènes surtout pour les structures articulaires, ou les tissus valvulaires.

Ces diverses recherches confirment s'il en était besoin la présence obligée d'un streptocoque hémolytique A, de pathogénécité d'ailleurs variable, dans les épisodes infectieux préalables commandant soit l'attaque première, soit la rechute du R.A.A. Et comme il s'agit le plus souvent d'épidémies ou au moins d'endémies de l'infection streptococcique, il nous est permis de penser que nos deux petits malades ont été contaminés à la même source, s'ils ne se sont pas infectés entre eux.

- IV -

ETUDE ANATOMOCLINIQUE DU PURPURA
RHUMATOÏDE

-:-

Lesyndrome de Schonlein-Henoch se définit par la présence d'une éruption purpurique liée à un infiltrat précapillaire, par des symptômes articulaires, des manifestations digestives, une glomérulonéphrite. Mais trois variétés cliniques et étiologiques ont été distinguées. Nous en verrons d'abord les caractères communs, pour insister ensuite sur les particularités de la forme dite inflammatoire aiguë idiopathique ou rhumatoïde, terme préféré par les pédiatres français.

Clinique

En commun, les purpuras ont des caractères cliniques : l'éruption est différente de celle des purpuras par thrombopénie par thrombopathie, par troubles de la coagulation. Elle est surtout faite de pétéchies mais jamais d'ecchymoses. Les éléments sont d'une teinte moins intense que ceux des purpuras thrombopéniques, et s'ils ne disparaissent pas, ils pâlisent parfois à la pression. Leur couleur "semble faite d'un mélange de rouge hémorragique et de rouge congestif" (P. CHEVALIER). Ils siègent plus volontiers que ceux des purpuras thrombopéniques ou des purpuras par défaut de la coagulation, aux membres qu'ils atteignent de façon souvent symétriques, et ils sont souvent plus nettement influencés par l'orthostatisme.

Les manifestations articulaires sont pratiquement constantes (21 fois sur 21 cas de J. BERNARD et G. MATHE) ; parfois ce n'est qu'à l'interrogatoire que ces symptômes sont décelés ; ceux-ci précèdent souvent l'éruption purpurique, et cèdent en quelques jours.

Les manifestations digestives ne sont pas fréquentes, on les signale dans moins de la moitié des cas, et généralement elles restent bénignes : douleurs isolées, ou associées à du melaena. L'examen radiologique peut révéler des lésions ulcératives du grêle sans traduction clinique (BERNARD et CHERIGIE) plus souvent des symptômes plus atténués, sous la forme d'un épaissement valvulaire, d'une hypotonie diffuse, d'une irrégularité de la muqueuse.

Les manifestations rénales semblent rares selon J. BERNARD et G. MATHE, relativement fréquentes chez l'adulte et surtout dans le sexe masculin. En fait la recherche systématique d'une hématurie macroscopique et surtout microscopique augmenterait cette fréquence. Dans la série de J. BERNARD, sur 21 cas deux présentaient une hématurie macroscopique, et huit autres une hématurie microscopique dont l'apparition correspondait à une poussée évolutive. FILLASTRE et collaborateurs en cinq années ont observé un purpura rhumatoïde avec atteinte rénale chez 20 adultes adressés pour cette raison au service de Néphrologie de l'Hôpital Tenon, et examinés grâce à des biopsies rénales. La néphropathie a été découverte précocement, dès la première poussée de purpura, dans 17 cas sur 20, dont 14 fois entre le 4^e et le 6^e jour, trois fois plus tardivement, entre le 3^e et 18^e mois après le début du purpura ou lors de récides dans trois cas. L'hématurie est constante. La fonction rénale n'est pas altérée au début de la maladie. Le taux des antistreptolysines, déterminé dans tous les cas, a été infé-

rieur à 200 Unités TODD chez 19 malades, un seul a présenté un taux de 500 Unités. Le taux du complément sérique mesuré chez onze malades a été normal dans 9 cas, légèrement abaissé dans deux cas.

Histologie

Les biopsies de pétéchiies ont permis à P. CHEVALLIER, à J. BERNARD de constater que le purpura est lié à une péricapillarite diapédétique. Les capillaires sont dilatés, entourés de manchons inflammatoires faits de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes, d'histiocytes et de plasmocytes. Infiltrat piqué d'hématies faciles à observer sur la pièce non fixée au liquide de Bouin ou à un liquide riche en acide acétique. En outre la paroi capillaire est épaissie, les cellules endothéliales sont gonflées. Il n'y a ni thrombus des capillaires, ni nécrose de leur paroi, et les fibres collagènes sont normales.

En cas d'atteinte rénale, étudiée par J. BERNARD dans des cas d'évolution mortelle en nécropsie, et par FILLASTRE par des ponctions-biopsies rénales in vivo, la néphropathie donne des lésions bilatérales, symétriques au niveau des glomérules dont les cellules épithéliales prolifèrent: d'où de nombreuses synéchies interglomérulo-capsulaires, et épaississement de la membrane basale. L'évolution se fait vers la fibrose; les tubes sont soit atrophiés, soit dilatés du fait de l'atteinte glomérulaire. Le tissu interstitiel est le siège d'une réaction inflammatoire lymphocytaire et plasmocytaire; parfois au niveau des artérioles des lésions de péri-artérite noueuse ont été décrites.

Les observations in vivo de FILLASTRE permettent de suivre l'évolution de l'atteinte réna-

le: au début, atteinte diffuse glomérulaire souvent ; segmentaire plus souvent encore. A un stade tardif la guérison histopathologique semble acquise dans la moitié des cas, correspondant à la disparition de la protéinurie et de l'hématurie microscopique. En cas d'insuffisance rénale, les lésions avancées touchent tous les éléments du parenchyme. L'étude de biopsies rénales en immunofluorescence a fait apparaître une fixation des sérums antifibrinogène et anti-beta-C-globuline. Il faut noter que dans tous les glomérules il existe des dépôts d'immunoglobulines alors qu'à l'examen histologique une partie seulement des glomérules sont touchés.

L'évolution de la néphropathie s'est faite vers la guérison dans 18 des 20 cas de FILLASTRE. Cet auteur insiste sur le contraste entre la discrétion des lésions optiquement visibles et l'importance de la fixation des sérums anti-IgG, anti-IgA, anti-beta₁-C-globuline et anti-fibrinogène.

Mais parfois aussi après deux ou trois années, l'hématurie microscopique et la protéinurie persistent, sans insuffisance rénale, mais avec atteinte glomérulaire discrète ou accusée. Un troisième type évolutif, le plus grave, aboutit à l'insuffisance rénale et l'hypertension artérielle, de trois à treize ans après l'apparition du purpura. Ainsi, constante de l'atteinte glomérulaire au début du purpura, puis atténuation, disparition le plus souvent; dans quelques cas cependant, insuffisance rénale, pouvant être mortelle.

Biologie

La numération formule sanguine reste généralement normale, à l'exception des éosinophiles susceptibles d'augmenter. Le nombre, la forme

des plaquettes, l'état des mégacaryocytes, ne sont pas modifiés. L'hémostase demeure normale, il n'y a pas d'accélération de la fibrinolyse. La recherche d'anticorps anti-hématies, anti-leucocytes, anti-plaquettes est négative (J. DAUSSET).

Le test décelant le pouvoir capillaro-toxique du sérum est régulièrement positif, mais ce pouvoir disparaît en quelques mois ou années. Toutefois, le purpura peut avoir disparu alors que le test demeure positif. Nous verrons qu'il l'est également dans la R.A.A.

Variétés cliniques

Si l'on confronte les données cliniques, étiologiques et biologiques, trois variétés au moins de syndrome de Schonlein-Henoch semblent pouvoir être distinguées ; on peut même en ajouter une quatrième, celle qui s'associe à des manifestations de péri-artérite noueuse.

Pour les Anglo-Saxons, sont considérés comme allergiques, anaphylactoïdes tous les purpuras de Schonlein Henoch. Mais cette classification repose sur des bases fragiles, étiologiques surtout, puisqu'on trouve des causes iatrogènes, par ingestion d'iodure, de quinine, de belladone, de bismuth, de mercure, de phénacétine, d'acide salicylique, de chloral ; des causes alimentaires, chocolat, tomates, lait, des causes parasitaires, ascaridiose, des causes vaccinales, antityphiques. La suppression de l'agent causal entraîne la disparition du purpura. En fait ces formes allergiques devraient plutôt être considérées comme une variante particulière du syndrome de Schonlein-Henoch, et caractérisées par d'autres aspects. Ces formes atteignent tous les âges, surviennent sur un terrain allergique, manifesté antérieurement par du prurigo, de l'asthme, de l'urticaire, de

l'eczéma ; on trouve aussi parfois des antécédents familiaux d'allergie. L'éosinophilie est inconstante. Par contre le pouvoir histaminopexique du sérum est régulièrement effondré, J. BERNARD trouve comme PARROT un taux à 0 p.cent au lieu du chiffre normal de 30 p.cent.

La variété allergique du syndrome de Schonlein Henoch comporte une éruption très polymorphe, petites pétéchiies, stries, vibices ; par la précession d'une tache érythémateuse qui s'efface à la vitropression, secondairement purpurique et restant de toutes façons peu colorée ; par la possible coexistence d'érythème, papules, urticaire, oedème, prurit et lésions de grattage. Dans cette forme allergique, les manifestations articulaires sont particulièrement discrètes ; les manifestations rénales sont moins fréquentes. Les signes digestifs sont analogues à ceux des autres formes. L'évolution est variable, poussée unique vite disparue, ou formes chroniques, ou encore récidivantes, très graves.

Le purpura inflammatoire aigu idiopathique est généralement appelé purpura rhumatoïde ; il s'oppose point par point au purpura allergique bien que réunissant également les quatre symptômes fondamentaux du syndrome de Schonlein Henoch. Il est plus fréquent que le précédent, et ne se voit pratiquement que chez l'enfant. Ses manifestations sont nettes, monotones : le diagnostic est porté sur l'éruption, monomorphe, exclusivement pétéchiiale, symétrique, siégeant de préférence aux membres en particulier dans les zones péri-articulaires. Tous les éléments purpuriques sont de même dimension, d'un rose intense plus marqué que dans la forme allergique, plus pâle que dans le purpura thrombopénique. Aucun autre élément cutané n'accompagne les pétéchiies, ni oedème, ni érythème, ni urticaire, ni prurit. L'éruption est

influencée par l'orthostatisme. Au lever du malade apparaît en quelques heures une éruption des membres inférieurs. Les manifestations articulaires sont pratiquement constantes. Les signes digestifs sont présents dans 50 p.cent des cas, parfois très sévères. L'atteinte rénale existe dans la moitié des cas, bénigne souvent, encore que J. BERNARD et G. MATHE citent un syndrome néphrotique évoluant vers l'insuffisance rénale chronique mortelle, et un cas d'hématurie microscopique persistante.

Dans cette forme si nettement individualisée que représente le purpura rhumatoïde, on ne trouve pas de facteur déclenchant allergique, les tests aux allergènes sont négatifs, le pouvoir histaminopexique du sérum est normal ou légèrement abaissé. Nous verrons plus loin que tout comme dans le R.A.A. un épisode infectieux inaugural peut être relevé.

La troisième variété est le purpura inflammatoire chronique idiopathique (P. CHEVALLIER 1934) que J. BERNARD retrouve dans 14 des 51 syndromes de Schonlein Henoch étudiés par lui. Il s'agit surtout d'adultes, l'éruption analogue à la forme aiguë est plus discrète, mais parfois aussi intense, très sensible à l'orthostatisme. Les manifestations digestives sont comparables à celles de la forme aiguë, la néphrite est très fréquente, les localisations articulaires, exceptionnelles et discrètes. Histologiquement le purpura est bien de type inflammatoire. L'hypergammaglobulinémie est constante, l'hyperleucocytose avec polynucléose est fréquente, le pouvoir histaminopexique du sérum est normal ou peu diminué, mais son effondrement rare, est possible. Les gamma-globulines sont nettement élevées.

Il faut donc savoir situer, et distinguer, le

purpura rhumatoïde qui nous occupe ici des autres formes du syndrome de Schonlein-Henoch.
Pour nous résumer :

le purpura inflammatoire aigu idiopathique, dit également rhumatoïde, s'observe surtout chez l'enfant ; le purpura est monomorphe, solitaire, les antécédents personnels et familiaux d'allergie sont absents ; le pouvoir histaminopexique du sérum, le taux des gammaglobulines sériques, sont normaux ;

le purpura inflammatoire allergique, qui s'observe chez l'adulte comme chez l'enfant, comporte un purpura polymorphe associé à des éléments non purpuriques ; les antécédents d'allergie sont fréquents, les tests cutanés sont positifs, le pouvoir histaminopexique du sérum est effondré, le taux des gammaglobulines sériques est normal ;

le purpura inflammatoire chronique idiopathique, chez l'adulte surtout, est monomorphe solitaire, des antécédents d'allergie sont possibles, le taux des gammaglobulines sériques est élevé.

ETIOPATHOGENIE DU PURPURA RHUMATOIDE

-:-

A plusieurs reprises, lors de nos recherches bibliographiques, nous avons pu constater qu'à l'origine du purpura rhumatoïde, les auteurs plaçaient d'une part un phénomène allergique, d'autre part une agression microbienne, de nature surtout streptococcique, surtout chez l'enfant. Mais dans tous les cas, tout se passe comme si une réaction immunologique frappant l'endothélium avait pour conséquence une rupture localisée des parois artériolaires et capillaires.

J. BERNARD et G. MATHE, à propos du pouvoir capillaro-toxique constaté dans le purpura rhumatoïde se demandaient s'il ne fallait pas voir là l'expression d'un processus immunologique, en d'autres termes d'anticorps anti-capillaires. Cette hypothèse n'est pas plus déraisonnable que celle qui a attribué à des anticorps anti-plaquettes la thrombopénie provoquée par l'injection à l'homme ou à un animal normaux de sang de sujets thrombopéniques (STEFANINI). Le fait que tous les caractères du facteur capillaro-toxique de sérums de malades soient identiques à ceux du facteur présent dans les sérums de Lapins immunisés contre l'endothélium de cobaye, le fait aussi qu'il soit porté par les gamma-globulines, et nécessite le complément pour agir, parlent en cette faveur. Il a été possible de réaliser une repro-

duction expérimentale du syndrome de Schonlein Henoch par un processus immunologique dans plusieurs laboratoires. STEFANINI et MEDNICOFF ont réussi à mettre en évidence in vitro par une technique de précipitation un anticorps "anti-vaisseau" dans le sérum de malades atteints de purpura rhumatoïde.

Quelle place peut-on donner à un facteur microbien, et plus spécialement streptococcique, dans l'étiopathogénie du purpura rhumatoïde ?

La théorie infectieuse a été avancée par des auteurs relativement nombreux. Selon CHEVALLIER, selon DALGLEICH, le purpura est plus fréquent chez les tuberculeux, et en particulier lors de la primo-infection (FONTAN, VERGER). Selon WHITBY et BRITTON, un bon nombre de cas de purpuras rhumatoïdes relèverait d'une infection atténuée, et plus particulièrement d'une streptococcie pharyngée. Pour ces auteurs, le traitement de l'angine microbienne fait cesser la maladie purpurique. KREIDBERG, DAMESHEK et LATORRACA ont publié en 1955 quinze cas de syndrome de Schonlein Henoch, considéré par eux comme une affection immunologique ; chaque fois, il y avait eu dans les antécédents immédiats, une infection respiratoire, pharyngée, ou urinaire, de cinq à vingt huit jours avant que ne survienne l'éruption purpurique.

Chez tous leurs malades pourtant, J. BERNARD et G. MATHE ont recherché une éventuelle infection focale, par l'interrogatoire, l'hémoculture, un examen endoscopique de l'oto-rhino-larynx, un examen bactériologique du rhino-pharynx et des urines, un dosage dans le sang des antistreptolysines. Dans aucun cas cependant, il ne leur a été possible de déceler d'infection certaine. Un seul de leurs malades a présenté au moment de l'apparition du purpura

un taux d'antistreptolysines élevé à 900 Unités. Un des malades présentait des antécédents de rhumatisme articulaire aigu, mais celui-ci n'a pas été réveillé par la poussée purpurique.

WEDGWOOD et KLAUS, en 1955, sur la base de 36 enfants ayant présenté un "purpura anaphylactoïde de Schonlein Henoch" ont cherché à préciser les circonstances étiologiques en cause après avoir reconnu que l'étiologie de la maladie demeurerait inconnue. Mais étant donné la diffusion des lésions vasculaires et la fréquence d'une infection inaugurale concernant souvent un streptocoque hémolytique beta, on peut se demander s'il ne s'agit pas d'un état d'hyper-sensibilité, et si le purpura rhumatoïde ne pourrait figurer parmi les collagénoses.

Sur les 36 enfants étudiés, 13 présentaient un épisode d'infection des voies respiratoires hautes, avant le purpura ou contemporain de son début. Parmi eux, neuf fois on a procédé à un prélèvement pharyngé et demandé une culture : celle-ci est revenue du laboratoire positive dans quatre cas, négative dans cinq cas.

Les travaux de BYWATERS, ISDALE et KEMPTON (1957) sont centrés sur la question d'une étiologie streptococcique A beta-hémolytique du purpura de Schonlein Henoch. Ils rappellent que GAIRDNER en 1948 à propos de douze cas de purpura, avait déjà les rapports étroits entre cette maladie et la néphrite aiguë, le rhumatisme articulaire aigu, deux affections reconnus comme relevant d'une étiologie streptococcique, plus précisément comme provoqués par un groupe A beta-hémolytique. Un de leurs malades atteint de purpura authentique présenta une cardite rhumatismale, puis une maladie mitro-aortique et une hypertrophie cardiaque. A la vérification anatomique, les altérations rénales se présen-

taient comme une glomérulonéphrite subaiguë.

En général cependant, une cardiopathie rhumatismale vérifiée est très rarement observée dans le purpura rhumatoïde (OSLER 1914), et le purpura est rare dans le R.A.A. Sur 1 000 cas de R.A.A. BYWATERS n'a observé qu'une fois une éruption purpurique sur les bras, mais il est douteux qu'il s'agissait vraiment de purpura rhumatoïde. GAIRDNER avait bien isolé un streptocoque hémolytique chez cinq de ses six malades, puis dans les six cas d'une autre série, mais il n'avait pas procédé à un groupage et n'avait pas fait de détermination d'anticorps. Les travaux de BYWATERS et collaborateurs, qui se fondent sur l'isolement, la culture et l'identification de streptocoques beta-hémolytique et sur la détermination du taux des anti-streptolysines O chez des enfants atteints de purpura rhumatoïde, ont donc une valeur toute particulière. Ils se sont efforcés en effet de déterminer les cas d'élévation du taux des anti-streptolysines O, du taux présent au moment du purpura, de la fréquence d'une infection respiratoire haute antécédente, dans le mois qui a précédé le début du purpura, de la fréquence également avec laquelle le streptocoque hémolytique beta du groupe A a été isolé dans les prélèvements de gorge au moment de l'hospitalisation ou dans la semaine qui a suivi.

Provenant de deux services hospitaliers, les malades étaient au nombre de 52, totalisant 57 poussées éruptives purpuriques caractéristiques. Des manifestations articulaires ont marqué 38 poussées purpuriques, ce qui donne une fréquence de 67 p.cent. Sur les 57 crises purpuriques, 33 ont été marquées de douleurs abdominales, dont 10 avec méloena. La numération formule sanguine a toujours été normale, en particulier il n'y a pas eu d'éosinophilie.

Vingt malades totalisant 23 poussées purpuriques ont présenté une hématurie le plus souvent associée à une protéinurie. Chez aucun des 52 malades il n'a été possible de déceler d'antigènes alimentaires ni médicamenteux. Sur les 57 poussées purpuriques, 41 ont été précédées dans les quatre semaines antérieures d'une infection des voies respiratoires hautes ; y compris des amygdalites et plus rarement des otites moyennes aiguës. La durée de l'épisode infectieux initial avant l'apparition du purpura a été de deux semaines au plus, en moyenne d'une semaine.

Le streptocoque beta-hémolytique du groupe A a été isolé du nez, de la gorge ou de l'oreille dans 7 des 30 cas (23 p.cent) au cours de la première semaine qui a suivi l'hospitalisation. Les micro-organismes qui ont pu être typés appartenaient aux types 1, 6, 12 et 22? Dans deux de ces cas, c'est une scarlatine qui a précédé le début du purpura, deux ou trois semaines avant lui. Dans un de ces deux cas, le titre d'antistreptolysine O a été déterminé, et trouvé élevé. Ce titre a été déterminé au cours de la première semaine, puis de huit jours en huit jours au cours du premier mois de l'hospitalisation. Dans six cas, le taux d'antistreptolysine O était supérieur à 200 : entre 500 et 2 500, ce qui comprend les trois des sept malades chez lesquels un streptocoque hémolytique beta A avait été isolé et également l'un des deux cas de scarlatine. Il n'y a pas toujours eu corrélation, par conséquent, entre l'isolement d'un streptocoque beta-hémolytique et un taux élevé d'antistreptolysine O. Sur 27 accès purpuriques, 6 seulement soit 22 p.cent ont présenté une infection beta-hémolytique suffisante pour élever le taux des antistreptolysines O au-dessus de 200 unités ; si l'on y ajoute les observations provenant d'un autre

service, on trouve 10 cas sur 37 (soit 27 p.cent) dont l'infection streptococcique a été assez importante pour provoquer l'élévation du taux des antistreptolysines O.

Mais il nous faut attacher un intérêt tout particulier au tableau de BYWATERS, ISDALE et KEMPTON, consacré à la comparaison de 40 témoins, 19 cas de purpura rhumatoïde, 107 cas de R.A.A. en ce qui concerne l'élévation du taux des antistreptolysines O la fréquence d'un épisode d'infection respiratoire haute précèdent le début du purpura, et l'isolement d'un streptocoque beta-hémolytique du groupe A dans les prélèvements rhinopharyngés :

Comparaison de cas de R.A.A., de purpura rhumatoïde, et de témoins (enfants de moins de 12 ans)

	témoins	purpura rhumatoïde	R.A.A.
Nombre de cas	40	19	107
Elévation du taux A.S.O. (plus de 200)	13 32%	7 35%	81 76%
Episode in- fectieux res- piratoire	12 30%	17 89%	56 52%
Isolement du streptocoque beta-hémolyti- que A	5 12%	5 26%	47 44%

Un calcul des moyennes géométriques des taux actuels d'antistreptolysines O a montré que les chiffres les plus élevés avaient été trouvés dans le R.A.A. 288, qu'ils n'étaient que de 130 dans le purpura rhumatoïde et de 71 chez les témoins.

Ces résultats sont bien en accord avec ce qui avait été publié antérieurement. Dès 1837, SCHONLEIN signalait la fréquence d'un épisode infectieux respiratoire précédant le début de la "poliosis rheumatica".

En 1948 GAIRDNER insistait sur l'importance du streptocoque hémolytique en tant que facteur étiologique du purpura rhumatoïde, car il avait isolé ce germe chez nombre de ses malades, pendant la période active de la maladie ou plus tard, avec ou sans infection amygdalienne cliniquement apparente. En 1952 DERHAM et ROGERSON trouvent un streptocoque hémolytique dans 15 de leurs 21 cas de purpura. KREIDBERG par contre n'isole un streptocoque beta-hémolytique que chez un malade sur 15, qui cependant avaient tous eu un épisode infectieux respiratoire avant l'éruption purpurique. BYWATERS constate que 72 p.cent des poussées purpuriques ont été précédées chez ses malades d'une infection respiratoire haute, alors qu'en ce qui concerne l'isolement du streptocoque beta-hémolytique, la fréquence se situe entre celle du R.A.A. et celle des témoins. Par contre on ne trouve pas de différence notable dans l'élévation des taux d'antistreptolysines O chez les témoins et chez les enfants atteints de purpura de Schonlein Henoch ; mais ces taux ont été beaucoup plus élevés dans le groupe de R.A.A. Dix des 28 malades atteints de purpura dans un centre donné avaient reçu une chimiothérapie ou des losanges de pénicilline pendant quelques jours ; trois d'entre eux avaient néanmoins

présenté une élévation du taux des antistreptolysines O. Mais il ne semble pas que ce soit ce traitement antibiotique préalable qui ait modifié et le taux des antistreptolysines, et l'isolement du streptocoque beta-hémolytique groupe A. Dans les cas de maladie de Bouillaud, il a été constaté que la réponse des antistreptolysines varie avec l'âge du malade. C'est pourquoi BYWATERS a établi un tableau comparatif selon les tranches d'âge des taux d'antistreptolysines O chez les témoins, dans le purpura rhumatoïde, et au cours du R.A.A.

Pour le groupe des enfants de moins de 5 ans :

sur 13 témoins, 2 seulement avaient un taux d'antistreptolysines O de 200 Unités ou plus ; le taux moyen étant de 49 U.

sur 6 cas de purpura rhumatoïde, le taux moyen a été de 112 U.

sur 20 cas de R.A.A. le taux moyen a été de 144 U.

entre 6 et 9 ans le taux moyen d'antistreptolysines O a été de :

93 U. chez les 13 témoins

89 U. chez les 9 cas de purpura

318 U. chez les 45 cas de R.A.A.

Entre 10 et 11 ans le taux moyen d'antistreptolysines O a été :

chez 13 témoins, de 87 U.

chez 4 cas de purpura de 174 U.

chez 32 cas de R.A.A. de 380 U.

ce qui au total, sans distinction d'âges, donne :

pour les témoins un taux de 71 U. en moyenne

pour les purpuras - 130 U. en moyenne

pour les R.A.A. - 288 Y. en moyenne

Si la proportion des cas dans lesquels le streptocoque beta-hémolytique a été isolé dans les purpuras rhumatoïdes se situe entre les témoins et les sujets atteints de R.A.A., les taux des

antistreptolysines O n'ont pas montré de très grandes différences, ni dans les chiffres initiaux, ni dans les élévations ultérieures, entre témoins et cas de purpuras, alors que ces deux valeurs étaient massivement augmentées en cas de R.A.A.

Les diverses recherches consacrées au purpura rhumatoïde permettent donc de conclure que dans la majorité des cas, le début se fait sous forme d'une infection des voies respiratoires hautes, précédant d'une à deux semaines l'éruption. Il a été en outre possible d'établir que cette infection respiratoire était de nature streptococcique, le germe isolé et identifié étant un streptocoque beta-hémolytique du groupe A. Mais cette étiologie streptococcique ne paraît présente que dans un tiers des cas de purpura de Schonlein Henoch. Mais dans ces cas, la constatation du streptocoque beta-hémolytique peut n'être due qu'au hasard, puisque une élévation des taux d'antistreptolysine O a été établie avec la même fréquence chez les témoins non rhumatisants, et chez les enfants atteints de purpura rhumatoïde. Mais une autre possibilité peut être formulée : lorsque le purpura fait suite à une infection par streptocoque beta hémolytique A, la formation des anticorps anti-streptolysine O peut parfois être absente. Il serait intéressant pour mieux élucider la question, de rechercher si d'autres antigènes streptococciques sont présents et par conséquent témoignent d'une telle réponse : par exemple, il serait souhaitable de procéder à des dosages systématiques de la fibrinolysine.

- VI -

ARGUMENTS EN FAVEUR D'UNE PARENTE ETIOLOGIQUE,
STREPTOCOCCIQUE, ENTRE LE PURPURA RHUMATOÏDE ET LE RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

-:-

Il est très rare qu'un R.A.A. soit observé chez un membre d'une fratrie, et un purpura rhumatoïde chez un autre membre de cette même fratrie : notre observation garde donc un caractère exceptionnel, et si elle a pu être le point de départ d'une hypothèse, elle ne saurait être retenue comme une démonstration indiscutable. On peut penser néanmoins que nos petits malades ont été infectés à la même source, ou encore que l'un des deux étant infecté, a contaminé l'autre.

L'incidence familiale de R.A.A. et de purpura rhumatoïde est donc rare ; plus exceptionnels encore sont les cas dans lesquels les deux affections ont pu coexister, simultanément ou successivement, chez un même malade ; sur 1 000 rhumatismes articulaires aigus, BYWATERS dit avoir constaté une fois l'apparition d'éléments purpuriques, occupant les bras. Mais il se demande s'il s'agissait bien de syndrome de Schonlein Henoch, car l'éruption a fait suite à la prise de tension artérielle. Pourtant le purpura était bilatéral.

Mais il est des arguments qui rapprochent néanmoins les deux affections, et avant tout le rôle joué par le streptocoque hémolytique beta

groupe A dans tous les R.A.A. et semble-t-il dans un tiers des purpuras rhumatoïdes. Parallèlement il existe une élévation du taux des antistreptolysines O, élévation massive dans le R.A.A., moins constante dans le purpura. On peut donc faire intervenir dans un cas comme dans l'autre un mécanisme immunologique. Mais tout se passe comme si le purpura était le plus souvent une réplique très atténuée, en fréquence et en importance, du R.A.A. en ce qui concerne le mécanisme de l'infection streptococcique. Dans le purpura rhumatoïde, les taux sériques d'antistreptolysines O ne sont augmentés que dans un tiers des cas, et ce qui a été également constaté par BYWATERS chez les enfants témoins, cette élévation est deux fois moins fréquente qu'en cas de R.A.A. Le streptocoque bêta-hémolytique A a été isolé dans un quart des cas de purpura examinés, avec une fréquence intermédiaire entre celle des témoins et celle des enfants atteints de maladie de Bouillaud. Il nous faut donc conclure à des similitudes étroites, cliniques et anatomopathologiques, entre le purpura rhumatoïde, le R.A.A. et les glomérulonéphrites. Mais il est impossible d'affirmer que le streptocoque beta hémolytique, responsable régulièrement du R.A.A. et de la glomérulonéphrite telle par exemple qu'on peut l'observer dans les séquelles d'une scarlatine, que ce germe, disons nous, est constamment à l'origine du purpura rhumatoïde : un tiers des cas seulement sur le plan sérologique, un quart des cas seulement sur le plan bactériologique, semblent pouvoir être considérés comme d'étiologie streptococcique et donc apparentés alors au R.A.A.

- VII -

CONCLUSIONS

-:-

I. L'étiologie du syndrome de Schonlein-Henoch, et plus précisément la forme dite purpura rhumatoïde, demeure controversée ; une étude détaillée des cas publiés, des statistiques, semble cependant démontrer que dans un quart des observations comportant des recherches bactériologiques, un streptocoque beta-hémolytique du groupe A a pu être isolé et identifié dans des cultures de prélèvements pharyngés. Il existe en effet dans un nombre important des cas un épisode infectieux concernant les voies respiratoires hautes dans les jours ou semaines qui précèdent l'éruption purpurique. Par ailleurs, indépendamment des manifestations cliniques et des constatations bactériologiques, on trouve dans un tiers des cas de purpura rhumatoïde une élévation du taux des antistreptolysines O sériques.

II. Par conséquent, sur le plan bactériologique et immunologique, le purpura rhumatoïde offre certaines similitudes avec la maladie de Bouillaud. Dans les deux affections, en outre, le tableau anatomoclinique comporte des déterminations articulaires et viscérales, rénales, voire cardiaques, comparables.

III. Nous avons eu la bonne fortune de pouvoir

observer chez deux membres d'une même fratrie, un R.A.A. chez l'un, un purpura rhumatoïde chez l'autre : constatation exceptionnelle dont nous n'avons pas retrouvé d'exemple dans la littérature mais que nous versons au dossier de l'étiologie du purpura rhumatoïde, et plus précisément lorsqu'une infection streptococcique paraît pouvoir être mise en cause.

IV. Il nous faut certes être prudent dans l'interprétation des faits que nous avons observés. On peut cependant formuler des hypothèses, soit que les deux enfants aient contracté à une même source une infection beta-streptococcique hémolytique soit que l'un ait contaminé l'autre. La coexistence de deux maladies dont l'origine streptococcique est établie pour l'une, le R.A.A., possible pour l'autre, le purpura rhumatoïde, nous semble représenter un argument intéressant en faveur de la nature infectieuse de certains purpuras rhumatoïdes. Vis-à-vis du germe infectant, une réaction immunologique se produit, responsable et de l'élévation du taux des antistreptolysines O, et des manifestations anatomocliniques tant articulaires que viscérales.

V. Une telle conception devrait avoir des incidences pratiques, comme elle en a eu dans la prophylaxie et le traitement de la maladie de Bouillaud, lorsqu'il s'agit de traiter un purpura rhumatoïde. La corticothérapie justifiée théoriquement si l'on admet qu'il s'agit d'un état d'hypersensibilité, d'une collagénose, ne s'est généralement pas montrée très efficace dans le purpura rhumatoïde. Par analogie avec la maladie de Bouillaud, on peut se demander si une chimiothérapie ne serait pas ici aussi indiquée, tant préventivement, lors de l'infec-

tion streptococcique initiale, que curativement lors de la réalisation du tableau anatomoclinique complet de purpura rhumatoïde.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : G. BLANCHER

Vu :

Le Doyen :

Signé : A. GROSSIORD

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

-:-

ACKROYD J.F.

Allergic purpura, including purpura due to food, drugs, and infections.

Am. Journ. Med. 1953, 14, p.605-615.

BERNARD J., MATHE G., ISRAEL L., CHASSIGNEUX J.

Etudes cliniques et biologiques sur le syndrome de Schönlein-Henoch.

Presse Méd. 24 avril 1957, 65, p.759-763.

BYWATERS E.G.L., ISDALI I., KEMPTON J.J.

Schonlein Henoch purpura. Evidence for a groupe A haemolytic streptococcal aetiology. Quart. Journ. Med. 1957, 26, p.161-175.

CELLINA M.

Syndrome de Schönlein-Henoch au cours d'une angine streptococcique.

Haematologia 1938, 19, p.891-900.

CORNFELD D., HUBBARD J.P.

Four-year study of occurrence of beta-hemolytic streptococci in 64 school children.

New Engl. Journ. Med. 2 fév.1961, 264, p.211-215.

FEINSTEIN A.R.

Rheumatic fever in children and adolescents
Long-term epidemiologic studies of
subsequent prophylaxis, streptococcal
infections and clinical sequelae.
Ann. Int. Med. suppl. 5, 60, p.6, 126 -
févr.1964.

FILLASTRE J.P., MOREL MAROGER, L., DUCROISSET B.,
RICHET G.

Atteinte rénale du purpura rhumatoïde
chez l'adulte. Etude de 20 biopsies ré-
nales. Intérêt de l'examen glomérulaire
en immunofluorescence.
Presse Méd. 12 déc.1970, 78, p.2375-2378.

GAIRDNER D.

The Schonlein Henoch syndrome.
Quart. Journ. Med.1948, 17, p.95-105.

GIORDANO S., CORDONE G.

Purpura exanthématique rhumatoïde post-
vaccinal.
Minerva Ped. 28 janv.1965, 17, p.59-61.

HALPERN B., GOLDSTEIN I., ROBERT L.

Nouvelles données sur la pathogénie immu-
nologique du rhumatisme articulaire aigu.
Presse Méd. 28 janv.1967, 75, p.209-214.

JOHNSON E.E.

Streptococcal infections in adolescents
and adults after prolonged freedom from
rheumatic fever.
New Engl. Journ. Med. 21 juil.1960, 263,
p.105-111.

SASLAW M.S., STREITFELD M.M.

Group A Beta-hemolytic streptococci and
rheumatic fever in Miami, Florida. Bacte-
riologic observations from october 1954
through mai 1955.
Dis.of the Chest. fév.1959, 35, p.175-193.

STRETSON C.A. jr.

Relation of antibody response to rheumatic fever, in Streptococcal infections, Mac Garty M. éd. New York Columbia Univ. Press 1954.

STOLLERMAN G.H.

Relationship of immune response to group A streptococci to cause of acute, chronic and recurrent rheumatic fever.
Am. Journ. Med. fév. 1956, 20, p.163-169.

STOLLERMAN G.H.

Factors determining attack rate of rheumatic fever.
Journ. Am. Med. Assoc. 23 sept. 1961, 177, p.685-686.

STOLLERMAN G.H.

Factors that predispose to rheumatic fever. Med. Clin. North America janv.1960, 44, p.17-28.

WEDGWOOD R.J.P., KLAUS M.H.

Anaphylactoid purpura (Schonlein-Henoch syndrome). A long terme follow-up study with special reference to renal involvement.
Pediatrics 1955, 16, p.196-205.

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I. Introduction	9
II. Observations	17
III. Etiopathogénie du rhumatisme ar- ticulaire aigu. Rôle du strepto- coque beta-hémolytique A	25
IV. Etude anatomoclinique du purpura rhumatoïde	33
V. Etiopathogénie du purpura rhuma- toïde	41
VI. Arguments en faveur d'une paren- té étiologique, streptococcique, entre le purpura rhumatoïde et le rhumatisme articule aigu	51
VII. Conclusions	53
Bibliographie	57

